

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

N°

THÈSE 127

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement le 13 Février 1951

PAR

Henry-Albert LAMBINET

Né le 18 Juin 1924, à Pantin (Seine)

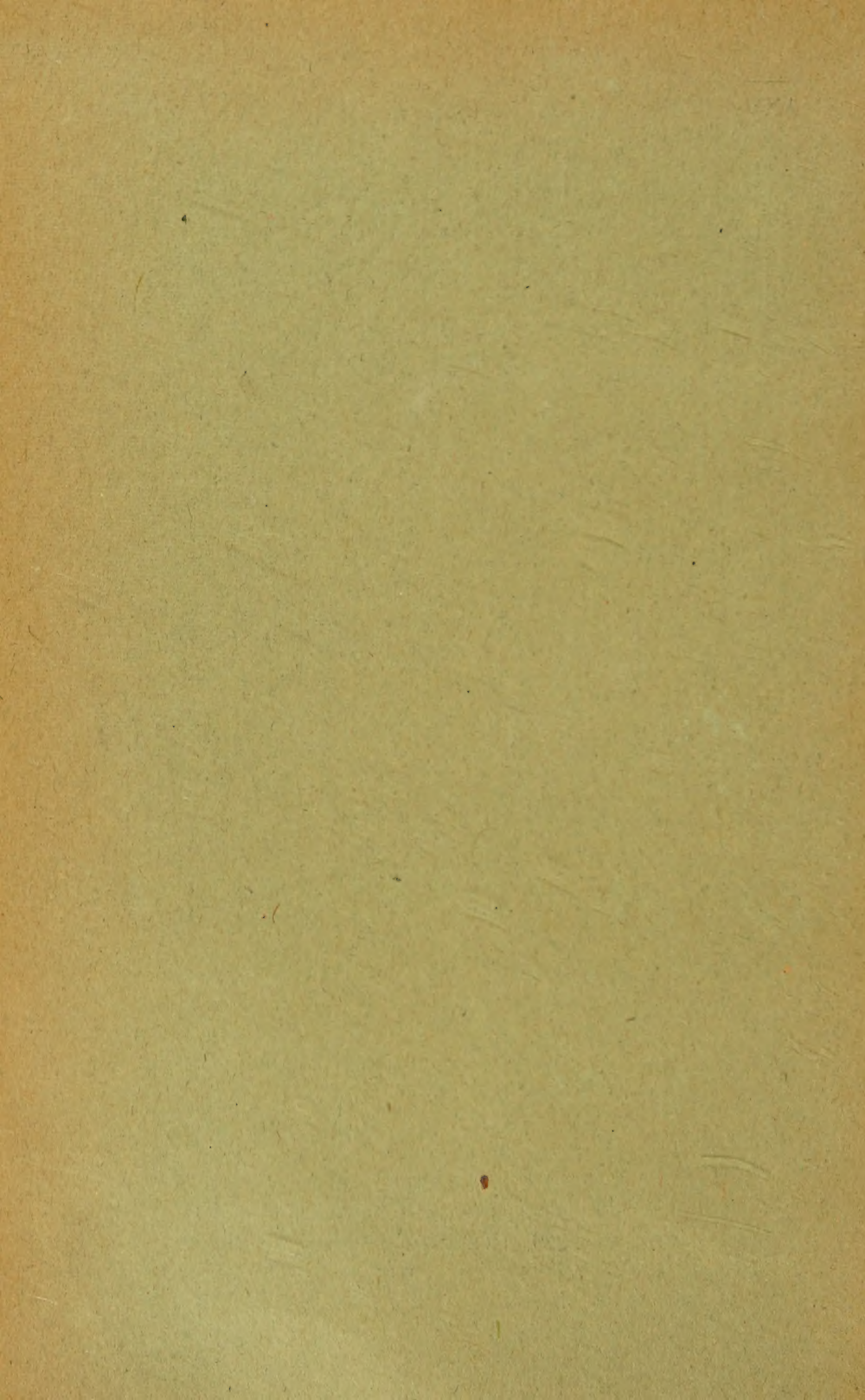
LA MALADIE DE WILLEBRAND

Président : M. CHEVALLIER, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, 289

—
1951



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

UNIVERSITE

PARIS

N° NE

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement le 13 Février 1951

PAR

Henry-Albert LAMBINET

Né le 18 Juin 1924, à Pantin (Seine)

LA MALADIE DE WILLEBRAND

Président : M. CHEVALLIER, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1951

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, E. Brumpt, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillaïn, Hartmann, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannî, Sébilleau, Sèzary, Tanou.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	Olivier (E.)
Anatomie pathologique	Leroux (R.)
Bactériologie	Gastinel (P.)
Biologie médicale	Verne (J.)
Cancérologie médicale et sociale	Huguenin (R.)
Carcinologie	Oberling (C.)
Chimie médicale	Polonovski (M.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu Brocq (P.)
	Saint-Antoine Cadenat (F.)
	Salpêtrière Mondor (H.)
	Cochin Quénu (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique.	Merle d'Aubigné (R.)
Clinique de cardiologie	Donzelot (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	Fèvre (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	Monod (R.)
Clinique de la tuberculose	Bernard (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	Petit - Dutailis (D.)
Clinique de puériculture	Lelong (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	Gougerot (H.)
Clinique des maladies du sang	Chevallier (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	Alajouanine (T.)
Clinique des maladies des enfants	Debré (R.)
Clinique des maladies infectieuses	Mollaret (F.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	Delay (J.)
Clinique gynécologique	Mocquot (P.)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu Bénard (H.)
	Bichat Laroche (G.)
	Cochin Harvier (P.)
	Pitié Lian (C.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	Justin - Besançon (L.)
Clinique médicale propédeutique	Pasteur Vallery-Radot (L.)
Cliniques obstétricales	Tarnier Lantuejoul (P.)
	Baudelocque Lévy-Solal (E.)
	Port-Royal Portes (L.)
Clinique ophtalmologique	Velter (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	Lemaître (F.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	
Clinique psychiatrique infantile	Richet (C.)
Clinique rhumatologique	Heuyer (C.)
	Coste (F.)

Clinique stomatologique	Dechaume (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	Sénèque (J.)
Clinique thérapeutique médicale	Chabrol (E.)
Clinique urologique	Fey (B.)
Embryologie	Giroud (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Bariéty (M.)
Histologie	Champy (C.)
Hygiène et clinique de la première enfance	Cathala (J.)
Hygiène et médecine préventive	Joannon (C.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Piédelièvre (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Gaillhard (H.)
Pathologie chirurgicale	De Gaudart d'Al-
	laines (F.)
Pathologie exotique	Lavier (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	Lemaire (A.)
Pathologie médicale	Moreau (R.)
Pathologie et thérapeutique générales	De Gennes (L.)
Pharmacologie et matière médicale	Hazard (R.)
Physiologie	Binet (L.)
Physique médicale	Strohl (A.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale	Moulouguet (P.)
Thérapeutique	Turpin (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		MM.
	Cordier (J.-C.)	Obstétrique	Merger (R.)
Anatomie	Pr. s. ch.		Ravina (J.)
	Debeyre (J.)		Varangot (J.)
	Delmas (A.)	Ophtalmologie	Offret (G.)
Anatomie patholo-	Gauthier-Villars		Desvignes (P.)
gique	(Mlle P.) Pr.s.ch.	Oto - rhino - la-	Halphen (E.)
	Busser (F.)	ryngologie	Pr. s. ch.
Bactériologie	Fasquelle (R.)		Maduro (R.)
	Nevot (A.)	Parasitologie	Brumpt (L.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)	Parasitologie co-	
	Ettori (J.)	loniale	Chabaud
	Pr. s. ch.		Aboulker (P.)
Chimie médicale.	Jayle (M.-F.)		Baumann (J.)
	Pr. s. ch.		Gosset (J.)
	Schapira (G.)		Huguiet (J.)
Dermato - Syphi-			Laurence (G.)
ligraphie	Degos (R.)	Pathologie chirur-	Léger (L.)
	Bulliard (H.)	gicale	Olivier (Cl.)
	Pr. s. ch.		Padovani (P.)
Histologie	Coujard (R.)		Poilleux (M.)
	Desclaux (P.)		Roux (M.)
Hydrologie	Debray (C.)		Rudler (J.-C.)
	Boyer (J.)		Verne (J.-M.)
Hygiène	Deparis (M.)	Pathologie expé-	
	Derobert (L.)	rimentale	Merklen (P.)
Médecine légale..	Gaultier (J.)		Bernard (J.)
	N...		Boudin (G.)
Neurochirurgie ..	Sèze (S. de)	Pathologie médi-	Castaigne (P.)
Neurologie	Grasset (J.)	cale	Conte (M.)
	Lepage (F.)		Decourt (J.)
Obstétrique	Mayer (M.)		Domart (A.)

	MM.		MM.
Pathologie médicale	Dreyfus (Gilbert)	Physiologie	Bargeton (D.)
	Fauvert (R.)		Parrot (J.-L.)
	Hamburger (J.)	Physique médicale	Dognon (A.)
	Kourilsky (R.)		Pr. s. ch.
	Lamy (M.)		Djourné (A.)
	Mauric (G.)		Gougerot (L.)
	Milliez (P.)	Psychiatrie	Baruk (H.)
Pédiatrie	Perrault (M.)	Psychiatrie infantile	Michaux (L.)
	Rambert (P.)	Stomatologie	Chaput (Mme A.)
	Thieffry (St.)	Thérapeutique ...	Brouet (chargé de l'enseignement)
	Turiaf (J.)	Urologie	Kuss (R.)
Pharmacologie	Laplane (R.)		
	Marie (J.)		
	Lévy (Mlle J.)		
	Pr. s. ch.		
	Cheyamol (J.-H.)		

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES
RAPPELES A L'EXERCICE
POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. Basset (A.) (Pathologie chirurgicale), Brindeau (A.) (Obstétrique)
Gatellier (J.) (Clinique chirurgicale), Le Lurier (V.) (Obstétrique)
Vaudescail (R.) (Obstétrique)

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	Ameline (A.)	Clinique médicale	Marchal (G.)
	Funck - Brentano (P.)		Mouquin (M.)
	Ménégaux (G.)	Clinique obstétricale	Soulié (E.)
	Patel (J.)		Digonnet (L.)
Clinique médicale	Sicard (A.)	Clinique ophtalmologique	Ecalle (G.)
	Boulin (R.)		Lacomme (M.)
	Brouet (G.)	Clinique oto-rhino-laryngologique	Sureau (M.)
	Cachera (R.)		Renard (G.)
	Delarue (A.)	Clinique urologique	Aubin (A.)
	Garcin (J.)		Couvelaire (R.)
	Haguenau (M.)		
	Lenègre (J.)		

	MM.
Secrétaire de la Faculté ..	Morel (J.)
Secrétaire-adjoint	Mlle Chaintrenil (G.)
Bibliothécaire en Chef	Docteur Hahn (A.)
Bibliothécaires	Mlles Dumaitre (P.), Goïchon (A.-M.)
	Laurent (H.), Le Noir (G.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

MEIS ET AMICIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHEVALLIER

Pour le grand honneur qu'il
nous a fait, en acceptant la pré-
sidence de cette thèse.

Témoignage de respectueuse gra-
titude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CADENAT

Professeur de Clinique Chirurgicale
Membre de l'Académie de Médecine
Membre de l'Académie de Chirurgie

Qu'il reçoive ici, le témoignage
de ma respectueuse reconnais-
sance.

AU DOCTEUR JEAN-PIERRE SOULIER

Chef de Laboratoire
au Centre National de Transfusion Sanguine

Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de
notre profonde reconnaissance
pour la bienveillante sympathie
qu'il nous a témoignée.

A MES MAÎTRES

INTRODUCTION

Une récente étude statistique publiée dans *La Semaine des Hôpitaux* par MM. TZANCK et J.-P. SOULIER et portant sur 459 cas de syndromes hémorragiques, montre que 26 d'entre eux — soit près de 6 % — entrent dans le cadre de la Maladie de WILLEBRAND. C'est dire que cette diathèse est loin d'être exceptionnelle bien qu'elle soit, tout au moins en France, encore méconnue des médecins et en particulier des chirurgiens ou des spécialistes, tels qu'oto-rhino-laryngologistes ou stomatologistes qui ont pourtant à la redouter au cours de leurs interventions.

Ce syndrome hémorragique a reçu de divers auteurs des appellations aussi nombreuses que discutables :

Pseudo-hémophilie héréditaire, thrombopathie constitutionnelle (termes choisis par Willebrand lui-même), purpura sans thrombopénie, purpura thrombasthénique, purpura chronique héréditaire hémophilo-hémogénique, aussi garderons-nous le plus souvent au cours de cette étude pour désigner cette diathèse le nom de *Maladie de Willebrand*, appellation qui convient à la fois par son imprécision et parce qu'elle rend hommage à celui qui, le premier, a mis en évidence cette entité nosologique.

HISTORIQUE

En 1926, Von WILLEBRAND individualisa un syndrome hémorragique idiopathique qu'il nomma *Pseudo-hémophilie-héréditaire*. De 1926 à 1933, il étudia, en collaboration avec JURGENS, 23 cas d'une famille de 66 membres aux îles Aaland (archipel finlandais de la Baltique). Antérieurement à cette date, on retrouva d'autres observations isolées, mais publiées sous différentes appellations (ROSENFELD en 1921 deux cas, ROSKRAM en 1923 un cas), puis de divers pays on rapporta des cas analogues : ce sont d'abord MINOT et GIFFIN (1928), FARBER, MAC FARLANE; puis en 1946 : ESTREN, MEDAL et DAMESHEK, groupèrent toutes les observations déjà parues et y ajoutèrent 11 observations personnelles dans la revue *Blood*, sous le titre de « Pseudo-hémophilie », et totalisèrent ainsi 73 cas; avec ceux observés par CATHALA, DRUKKER et WOODBURY, on en compte 76 en 1946. Enfin, Louis LEVY, TZANCK et J.-P. SOULIER portèrent le total des observations à 85 en 1947.

Jusqu'en 1950, c'est-à-dire à présent, on ne trouve que 97 cas publiés en France et à l'étranger; les derniers ont paru dans la Revue d'Hématologie (tome I, 1950); trois d'entre eux sont rapportés par REVOL, FAVRE, GILLY et OLLAGNIER; les neuf autres par LELONG et J.-P. SOULIER.

Depuis ces publications, nous avons pu grouper, grâce au Laboratoire du Docteur J.-P. SOULIER, du Centre National de Transfusion Sanguine, une vingtaine d'observations.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1. — L'enfant Viv... Bernard, âgé de 14 ans, est atteint de syndrome hémorragique qui s'est manifesté à l'âge de 6 ans par des hémarthroses. De temps en temps, ecchymoses par chocs minimes, gingivorragies et hémorragies dentaires.

Aucun antécédent hémorragique dans sa famille, mais on possède la notion de consanguinité des parents (cousins germains).

Examen hématologique. Temps de saignement supérieur à une heure. Test de résistance à l'héparine : 22'/6' (en outre nous avons constaté sur le frottis de la lame de sang des plaquettes en amas et isolées).

OBSERVATION N° 2. — San... Martine, âgée de 4 ans, a présenté à l'âge de neuf mois des ecchymoses, à 13 mois une hémorragie par section du filet de la lèvre supérieure qui dure 12 heures pour reprendre le lendemain. Par suite, nombreuses épistaxis, pétéchies, ecchymoses. Cette enfant a trois sœurs ; aucune tendance hémorragique chez les autres membres de la famille.

Examen hématologique. Temps de saignement supérieur à 11 heures. Les autres épreuves sont normales.

OBSERVATION N° 3. — Bl... Michel, âgé de 13 ans, soigné pour néphrite hématurique. A l'âge de 6 semaines, hémorragie de 36 heures, après circoncision. A 5 ans, hémorragie très importante après amygdaléctomie. A 7 ans, hémorragie prolongée après extraction dentaire.

Antécédents : sa grand-mère maternelle a présenté une hémorragie post-opératoire sévère. Son grand-père a eu une hémorragie cataclysmique après intervention sur un

cornet(nécessitant des transfusions. La mère a des gingivorragies et des ecchymoses faciles.

Examen hématologique. Seul le temps de saignement est pathologique : supérieur à 16 minutes.

OBSERVATION N° 4. — Ban... Alain, âgé de 2 ans, a saigné dès l'âge de 7-8 mois pour la moindre égratignure; ecchymoses facies. A 10 mois, hémorragie après plaie de la lèvre supérieure qui se prolonge 24 heures.

Antécédents : son frère ne saigne pas, sa sœur est morte à l'âge de 4 mois à la suite d'une extraction dentaire; selon sa mère, elle présentait depuis le plus jeune âge une tendance hémorragique avec ecchymoses et saignements faciles.

Examen hématologique. Allongement du temps de saignement, supérieur à 1 heure. Fragilité capillaire associée. Test de tolérance à l'héparine : 32'/19'.

OBSERVATION N° 5. — L'enfant Mo... Guy, âgé de 2 ans, saigne depuis l'âge de 7 mois, épistaxis et ecchymoses. Les autres membres de la famille ne présentent aucune manifestation hémorragique.

Examen hématologique. Seul le temps de saignement est pathologique : supérieur à 15 minutes.

OBSERVATION N° 6. — L'enfant Men... Pierre, âgé de 5 ans ; depuis sa première année, saigne abondamment à la moindre plaie (en particulier hémorragie importante par section du frein de la lèvre supérieure). Depuis, des hémarthroses et ecchymoses fréquentes.

Aucun antécédent familial d'hémorragies.

Examen hématologique. Temps de saignement supérieur à 15 minutes, temps de coagulation égal à 15 minutes. Consommation de la prothrombine : « Temps » : 21 secondes.

OBSERVATION N° 7. — Mme Mut... A.-M., âgée de 35 ans, présente des épistaxis et des ecchymoses depuis l'enfance. Actuellement, hématome rétroplacentaire.

Antécédents : son frère saigne facilement quand il se blesse ; fréquentes épistaxis.

Examen hématologique. Allongement isolé du temps de saignement : supérieur à 15 minutes.

OBSERVATION N° 8. — Mme Da..., âgée de 35 ans, présente une tendance hémorragique très nette depuis l'enfance avec hémorragies dentaires et ecchymoses au moindre choc. Dès la puebrté : ménorragies (15 jours en moyenne) qui constituent à l'heure actuelle l'essentiel du syndrome hémorragique. Un premier accouchement fut normal, mais le retour des règles fut marqué par des hémorragies importantes. Une seconde grossesse suivie d'hémorragies de la délivrance nécessite des transfusions. Une troisième grossesse est interrompue par un avortement qui est suivi pendant plus d'un mois de pertes sanglantes. Pas d'ecchymoses, pas d'épistaxis, mais gingivorragies.

Antécédents familiaux : hémorragies chez une nièce, chez sa mère (épistaxis) et chez sa grand'mère maternelle.

Examen hématologique : seul le temps de saignement est pathologique : supérieur à 15 minutes.

OBSERVATION N° 9. — Mme Zim..., âgée de 28 ans, présente des hémorragies essentiellement dentaires, durant l'enfance. A la puberté, règles très prolongées, résistant à toute thérapeutique.

Antécédents familiaux : un frère présente des gingivorragies importantes, une sœur des épistaxis et des ménorragies très fréquentes, le père atteint d'épistaxis faciles est mort d'hémorragies post-opératoires.

Examen hématologique. Allongement du temps de saignement supérieur à 15 minutes et une fragilité capillaire associée. Consommation de prothrombine : supérieure à 1 minute. Test de tolérance à l'héparine : 33'/6'45".

OBSERVATION N° 10. — Mme Bru... Louise, âgée de 38 ans, présente une télangiectasie faciale, elle n'a ni pétéchie, ni ecchymoses, ni épistaxis, mais saigne des gencives. Sauf à ses accouchements, elle n'a jamais eu d'hémorragies exter-

nes (à son dernier, hémorragie de la délivrance). Ses règles, dès la puberté, durent 8 jours et sont abondantes. -

Antécédents personnels : fractures du péroné avec gonflement volumineux.

Antécédents familiaux : grand'mère et mère ont des icterangictasies marquées, le père ne saigne pas, un fils a des épistaxis d'été, deux filles, dont il morte à 5 mois (méningite?). Examen hématologique : Allongement du temps de saignement : 25 minutes.

OBSERVATION N° 11. — Mme Pon... Juliette est hospitalisée pour éviscération (après 5 laparotomies médianes). A eu de tout temps des ecchymoses faciles et des métrorragies (9 jours) très abondantes. Elle contracte le paludisme en 1928 (dernier traitement à la quinine en 1938). Elle est donneuse de sang de 1931 à 1939. Un examen fait en 1946 révèle un temps de saignement de 17 minutes et un temps de coagulation de 14 minutes. En 1947, une extraction dentaire provoque une hémorragie de 4 à 5 jours (malgré un traitement prophylactique au Cl^2Ca).

Antécédents : elle a 3 enfants ; un neveu serait « hémophile » (?).

Examen hématologique : allongement isolé du temps de saignement : 17 minutes.

OBSERVATION N° 12. — Mlle Ga..., âgée de 19 ans, présente des ménorragies abondantes. Réglée à 14 ans très irrégulièrement et à reprises continuelles. Actuellement les règles sont régulières, mais abondantes et durent 8 jours.

Antécédents : en 1946, hémorragie qui nécessite une transfusion ; hémorragies pour paracentèse et chute des dents de lait ; saigne beaucoup en se coupant. Pas d'ecchymose ni d'hémorragie spontanée. Tendance hémorragique plus nette à Dakar.

Antécédents familiaux : grand'mère paternelle dite « hémophile » (ecchymoses et métrorragies abondantes), le père présentait des hémorragies dentaires importantes et a eu une rougeole hémorragique forte. Rien dans la lignée maternelle.

Examen hématologique : allongement isolé du temps de saignement : 15 minutes.

OBSERVATION N° 13. — Mlle Gref... Renée, âgée de 21 ans, consulte pour troubles oculaires droits, on craint une hémorragie oculaire. Antérieurement a présenté des ecchymoses faciles, mais jamais d'autres hémorragies (ni épistaxis, ni pétéchies).

Antécédents familiaux : une sœur a eu des épistaxis pré-pubertaires. Ses parents et son frère sont indemnes. Examen hématologique : temps de saignement supérieur à 10 minutes. Test de tolérance à l'héparine : 30'/23'.

OBSERVATION N° 14. — Mlle Aou..., âgée de 23 ans, a présenté des épistaxis dès la première enfance, des hémorragies à la chute des dents de lait, à 10 ans 1 épistaxis spontanée nécessite des transfusions, à 14 ans les règles cataclysmiques (hétéro-hémothérapie), à 16 ans une hémorragie intestinale grave, à 22 ans les règles très abondantes avec une grande hémorragie. A chaque fois, anémie aiguë. Les règles durent pendant 10-12 jours (l'adrénoxyl le premier jour des règles n'améliore pas).

On ne relève aucun antécédent familial. Examen hématologique : temps de saignement supérieur à 1 heure. Consommation de la prothrombine : 14''. Test de tolérance à l'héparine : 50'/19'.

OBSERVATION N° 15. — Mme Mai..., âgée de 24 ans, saigne beaucoup dès son enfance (à 10 ans grande hémorragie de 4 heures après une coupure au pouce). Premières règles à 13 ans et demi très abondantes, durent 6 jours. Depuis, toujours très abondantes durent de 4 à 10 jours.

Antécédents : accouchement en 1946 : 3 hémorragies de la délivrance, finalement arrêtées avec ergotine, 6 semaines après : retour de couches, hémorragies importantes.

Accouchement en 1949 : pertes sanglantes tous les jours qui suivent l'accouchement.

En décembre 1949, règles très abondantes (10 jours) ; en mai 1950, hémorragie grave nécessitant : tamponnement uté-

rin et transfusions ; depuis septembre 1950, règles très abondantes après une amélioration passagère (dues aux cycloestrol et lutogyl). Epistaxis de temps à autre et surtout grosses hémorragies dentaires. Ecchymoses purement traumatiques.

Antécédents familiaux : sa mère a présenté des hémorragies graves, en particulier post-partum et a manqué mourir à chacun de ses 5 accouchements. Décédée d'une tumeur de l'ovaire. Toutes ses sœurs sont décédées en bas âge. (On ignore si elles ont eu des hémorragies).

Examen hématologique : temps de saignement supérieur à 15 minutes. Test de tolérance à l'héparine : 20'/19'.

OBSERVATION N° 16. — L'enfant Au... Christine, âgée de 18 mois, a présenté 3 hématémèses de sang noir : la première au 2^e jour de la vie, la seconde à 6 mois, la 3^e à 15 mois. Les deux premières ont été traitées à la vitamine K et toutes ont évolué vers la guérison. En 1948, l'enfant est prise de vomissements qui durent 36 heures, ils ne sont pas sanglants, mais le lendemain elle vomit du sang noir et des glaires. Tous ces accidents surviennent à des moments pyrétiques, où la petite malade est enrhumée, la gorge enflammée. Un examen en O.R.L. ne révèle rien d'anormal. Elle ne présente ni épistaxis, ni ecchymoses, ni pétéchies.

On ne relève aucun antécédent familial. Examen hématologique : Allongement isolé du temps de saignement supérieur à 15 minutes.

A ces observations où le temps de saignement est nettement pathologique (supérieur à 10 minutes), nous adjoignons, pour compléter cette étude et permettre ultérieurement la discussion des diagnostics différentiels, un certain nombre de cas qui ne présentent pas un allongement aussi flagrant de ce test de l'hémostase, mais dont l'histoire est suffisamment caractéristique pour qu'ils entrent dans le cadre de la Maladie de Willebrand.

OBSERVATION N° 17. — Loch... Bernard, âgé de 25 ans, présente une première hémorragie cataclysmique à la suite d'une extraction dentaire (kyste dentaire), le débit sanguin rend presque impossible le maintien en place d'un tampon.

Au détamponnement deux jours après, reprise de l'hémorragie : 2 transfusions et ligature des 2 carotides. Les jours suivants : 19 hémorragies avec détamponnement successifs hémorragiques. En 1942, les cavités alvéolaires des dents extraites deux ans auparavant ressaignent après inflammation (sous un bridge). En 1945, ablation du bridge et des deux piliers : hémorragie pendant 2 jours, arrêtée par tamponnement. En 1946, hémorragie spontanée de la cavité, petit suintement gingival. En 1950, un abcès dentaire traité par extraction et curettage provoque une hémorragie de 18 heures sans anémie aiguë. Il subsiste une névralgie dentaire. Les dents inférieures sont encore infectées.

Antécédents : hémorragie de section, tendance ecchymotique, a eu un hématome à la jambe. Épistaxis abondantes entre 10 et 14 ans. R.A.A. aux membres inférieurs, pas d'hémarthroses. Typhoïde à début hémorragique. Télangiectasies nettes sur la face.

Antécédents familiaux : seule la mère a présenté des épistaxis exclusivement pré-pubertaires.

Examen hématologique : temps de saignement : 6'30''.

Test de tolérance à l'héparine : 13'/12'.

OBSERVATION N° 18. — M. Kuc..., en 1947, hémorragie digestive, hématémèse sang rouge, radio gastroduodénale (rien à signaler). En 1949, à deux reprises selles noires et fatigue, de temps à autre brûlure et sensation de faim douloureuse (23 jours maximum, plusieurs fois par an). Radio : rien à signaler. En juillet 1950, redressement de déviation de cloison. Hémorragie 14 heures traitée par transfusion. Ni épistaxis, ni gingivorragie, ni ecchymose. Ne saigne pas particulièrement aux traumatismes. Douleurs articulaires pour la première fois : épaule, poignets, doigts.

Antécédent familial : pas de tendance hémorragique à la connaissance du malade.

Examen hématologique : temps de saignement : 6'30''.

Test de tolérance à l'héparine : 19'/14'.

OBSERVATION N° 19. — Mlle Lep... Simone, âgée de 17 ans, présente après une extraction dentaire (sans grande infec-

tion), une hémorragie importante qui dure 24 heures. La malade est pâle, très fatiguée. Elle n'a ni ecchymose, ni pétéchie au moment de l'examen.

Antécédents personnels : il y a 6 mois, au cours d'une autre extraction d'une dent avec abcès dentaire, elle a eu une forte hémorragie pendant 5 heures. A eu une épistaxis assez abondante. Gingivorragies et ecchymoses faciles. Règles irrégulières (2 jours, peu abondantes). Ni asthme, ni eczéma, ni urticaire.

Antécédents familiaux : son frère saigne facilement : hémorragies dentaires et nasales, son père tuberculeux pulmonaire a présenté des hémoptysies il y a 20 ans.

Examen hématologique : Temps de saignement : 7'30''.

OBSERVATION N° 20. — Mlle Les., âgée de 17 ans, est venue consulter pour hémorragies gingivales qui sont apparues en septembre dernier pour la première fois (quotidiennes entre octobre et novembre), les gingivorragies surviennent après brossage et spontanément.

Elle ne présente pas d'autres phénomènes hémorragiques : ni épistaxis, ni ecchymose, ni hématome, ni pétéchie. Elle est normalement réglée (4 jours).

Antécédents personnels : cuti-réaction à la tuberculine positive en décembre 1948 pour la première fois. Un eczéma périnéal ancien. Pas d'asthme.

Antécédents familiaux : sa sœur et son frère présentent aussi des gingivorragies.

Examen hématologique : Temps de saignement : 7'30''.

OBSERVATION N° 21. — Mme Re..., 46 ans, ménométrorragies très abondantes et prolongées depuis juillet 1949. Avant cette date, règles peu abondantes 3 jours. Tendance ecchymotique, pas d'épistaxis, ni gingivorragie. Accouchement normal. En gynécologie, 2 juillet 1949, utérus gros, dur, fibromateux. 8 injections stérandryl 25 mg. Arrêt, reprise au bout de 10 jours. Acéto-stérandryl 40 mg. X 4. Hémorragie continue.

Examen hématologique : Temps de saignement : 7'.

OBSERVATION N° 22. — Mme Lav..., âgée de 36 ans, avait en avril 1948 des règles allongées et abondantes avec de fréquents caillots, mais pas de métrorragies. Un curetage biopsique révèle qu'il s'agissait d'un polype (l'histologie confirme une tumeur bénigne). Depuis l'intervention, la malade saigne toujours un peu et le 29 novembre 1949, elle présente une forte hémorragie (il est prescrit de l'arhémapectine). Elle continue à saigner un peu ; depuis, un traitement au benzo-gyncestryl et aux extraits hypophysaires arrête le saignement.

Antécédents : diphtérie à 4 ans. Appendicite à 20 ans. Première grossesse en octobre 1933 : gemellaire prématurée (6 mois), scarlatine ; a beaucoup saigné pendant l'accouchement. Deuxième grossesse en août 1945 : garçon (9 livres), a saigné plus normalement. Migraines fréquentes sans être précises.

Antécédents familiaux : aucun syndrome hémorragique n'est relevé dans la famille.

Examen hématologique : Temps de saignement : 7'.

OBSERVATION N° 23. — Mme Ste..., âgée de 52 ans, ancienne déportée, présente à la suite d'une hémorragie dentaire en 1947, un syndrome anémique avec douleur épigastrique. L'examen sanguin révèle alors une anémie normochrome inférieure à deux millions, les temps de saignement et de coagulation sont normaux. En 1949, à la suite d'une extraction dentaire (pyorrhée prononcée), elle fait une hémorragie qui dure 5 jours.

Antécédents : on relève simplement des ecchymoses faciles.

Examen hématologique : Temps de saignement : 5'30''.

OBSERVATION N° 24. — M. Per... Louis, âgé de 14 ans, présente depuis l'enfance des épistaxis abondantes des deux narines, quotidiennes l'été, plus rares l'hiver. L'examen en O.R.L. s'est révélé négatif. On ne relève aucune tendance ecchymotique. Ce jeune homme a de fréquents maux de tête et une sensibilité hépatique (ne supporte ni chocolat, ni œuf). Ni asthme, ni urticaire.

Antécédents familiaux : père : épistaxis juvéniles.

Mère : tendances hémorragiques, 2 accouchements hémorragiques. Hémorragies après extractions dentaires. Résistance capillaire (de la mère) : 20 cc. Hg.

Examen hématologique : Temps de saignement : 7'30".

OBSERVATION N° 25. — Mme Cha..., âgée de 25 ans, à l'occasion d'une ablation d'une glande de Bartholin (en période prémenstruelle) présente une hémorragie de 8 jours.

Antécédents : double pneumothorax. Amygdalectomie hémorragique. Quelques ecchymoses et pétéchies avant les règles. Ses parents sont cousins germains.

Examen hématologique : Temps de saignement : 6'.

Test de tolérance à l'héparine : 39' 23'.

OBSERVATION N° 26. — L'enfant Del... Yveline, âgée de 9 ans, a eu il y a trois semaines une épistaxis abondante de 9 heures à minuit, suivie de petits saignements quotidiens pendant 8 jours. Un examen en O.R.L. s'est révélé négatif. L'enfant saigne toujours de la narine droite et présente une douleur frontale et à la racine du nez. Il y a 2 mois ses selles furent mêlées de sang rouge durant 4 à 5 jours.

Dans ces antécédents personnels, on relève encore une épistaxis abondante en 1948, et des ecchymoses faciles.

Antécédents familiaux : la mère a une tendance ecchymotique très marquée et des gingivorragies, mais n'a pas d'épistaxis et ses règles sont normales. Sa grand'mère maternelle était sujette à des épistaxis dans l'enfance.

Examen hématologique : Temps de saignement : 6'.

OBSERVATION N° 27. — Mme Bel... Odette, âgée de 33 ans, consulte pour hémorragies rétinienne de l'œil droit apparues il y a 8 jours, précédées de céphalées.

Antécédents : épistaxis (surtout entre 15 et 19 ans) abondantes, arrêtées par tamponnements, hémalémèses peu abondantes il y a deux mois. Gingivorragies constantes au brossage et de tout temps. Hémorragies après extraction dentaire (1949). Hématuries depuis la première enfance avec coliques néphrétiques et caillots en 1948-1949. Règles très abondantes (7 à 8 jours) jusqu'à hystérectomie en 1942 (après avortement

infectieux). Un accouchement en 1934 sans accident hémorragique (sans traitement particulier). Ecchymoses très faciles, souvent spontanées. Insuffisance hépatique du type cholestyque non lithiasique avec migraine, hémorroïdes, constipation, grosse poche à air gastrique. Insuffisance coronarienne (?) avec crise d'angor à l'effort et au repos depuis quelques mois, avec vaso-constriction.

Très nerveuse, bouffées de chaleur, instable, irritable. Phénomènes vaso-moteurs.

Antécédents familiaux : une sœur : nombreuses épistaxis; règles très hémorragiques. Un frère, épistaxis au moment de la coqueluche. Une sœur : asthme. Père : sensibilité au bois, réaction urticarienne au toucher, au voisinage de certains arbres. Une fille : 15 ans, épistaxis pré-pubertaire. Actuellement règles très abondantes.

Examen hématologique : Temps de saignement : 6'30". Test de tolérance à l'héparine : normal.

OBSERVATION N° 28. — Mme Sup... Simone, âgée de 39 ans, présente depuis 15 mois des métrorragies cataclysmiques, des hémorragies de section, des hémorragies après extractions dentaires.

Antécédents personnels : en mars 1949, opérée à bien de kyste de l'ovaire; jusqu'en 1940, les règles étaient parfaitement normales. Pas d'ecchymoses, pas de pétéchies. Ni asthme, ni urticaire, ni migraine. Pas de gonflement des seins avant les règles ; il y a 3 semaines, une poussée de furoncles. Deux accouchements : une fille de 17 ans : accouchement sans hémorragie ; un garçon de 12 ans et demi : accouchement précédé d'administration de : K thrombyl-bilka-calcium, extrait de corps jaune. Après accouchement, trenovex à haute dose. Les deux enfants n'ont aucune tendance hémorragique.

Antécédents familiaux : aucun antécédent hémorragique dans la famille.

Examen hématologique : Temps de saignement : 7'30".

Test de tolérance à l'héparine : normal.

OBSERVATION N° 29. — L'enfant Cle..., âgé de 7 ans. Opéré d'un phimosis et d'ectopie testiculaire, saigne depuis 48 heures par sa plaie opératoire.

Pas d'antécédent familial.

Plaquettes normales : bien colorées, taille normale.

Examen hématologique : Temps de saignement : C'.

Pour permettre de brosser un tableau plus complet de la Maladie de WILLEBRAND, nous n'emprunterons à la littérature (pour ne pas surcharger cette étude) que les trois observations publiées récemment dans la Revue d'Hématologie par MM. REVOL, FAYRE, GILLY et OLLAGNIER.

OBSERVATION N° A. — Ay... Annie, âgée de 11 ans, a présenté 3 jours après sa naissance des règles qui durèrent trois jours, ecchymoses faciles dans la première enfance, hémorragie sévère à 5-6 ans après chute sur le genou, hémorragies à partir de 7 ans qui durent 2-3 jours à la chute des dents de lait.

Antécédents familiaux : pas de syndrome hémorragique autour d'elle, en particulier chez les 15 frères ou sœurs de la mère.

Examen hématologique : Temps de saignement, 32 minutes, puis 22 minutes, fragilité capillaire, inconstante et fruste. Les autres examens sont normaux.

OBSERVATION N° B. — Rost... Georgette, âgée de 17 ans et demi; le frère est mort d'endocardite en 1944; avait saigné toute sa vie. La malade a saigné du nez facilement dès l'âge de 5 ans. A 14 ans, ménorragies nécessitant des transfusions. 6 mois après, elles disparaissent et sont remplacées chaque mois par d'importantes épistaxis. Gingivorragie, mais n'a pas saigné lors d'une extraction. Ecchymoses faciles, une plaie au genou a déclenché une hémorragie importante.

Antécédents : ne semble pas avoir (son frère excepté) d'autres antécédents hémorragiques dans sa famille.

Examen hématologique. Le temps de saignement est pratiquement indéfini, arrêté difficilement après 35 minutes, une deuxième recherche entraîne une hémorragie de plusieurs heures (adrénochrome et thrombase locale étant inefficaces).

Signe du lacet légèrement positif. Les autres examens sont normaux.

OBSERVATION N° C. — Chop... Jocelyne, âgée de 6 ans, présente depuis l'enfance des épistaxis fréquentes et abondantes, tout traumatisme, toute coupure la font abondamment saigner. A l'occasion d'une fracture de cuisse, une épistaxis continue depuis trois jours.

Antécédents : son frère, sa sœur sont indemnes, mais sa mère présente des ménorragies.

Examen hématologique. Temps de saignement : 12 minutes. Tous les autres tests sont normaux.

TABLEAU SYNOPTIQUE DES EXAMENS HEMATOLOGIQUES

Les techniques employées pour chacun des examens hématologiques seront exposées au chapitre « *Etudes hématologiques* ».

Nous avons d'autre part eu recours, pour la clarté du tableau synoptique, aux abréviations suivantes :

T S : temps de saignement.

T C : temps de coagulation.

R C : rétraction du caillot.

F C : fragilité capillaire.

P : taux de prothrombine (méthode de Quick).

C P : temps de consommation de la prothrombine.

T H : tolérance à l'héparine (le premier nombre répond au malade, le second à un « témoin »).

(Voir le tableau page suivante)

	T S	T C	R C	F C	P	C P	T H	Plaquettes (en milliers) par m/m ³
1	+ 1 h.	20'	++	0	100 %		32'/6'	330 isolées
2	+ 1 h.	8'	++	0	100 %			310
3	+ 16'	17'	++	0	100 %	52''		308
4	+ 1 h.	15'	++	+	100 %	59''	32'/19'	342
5	+ 15'	6'	++	0		+1'		280
6	+ 15'	16'	++		100 %	21''		241
7	+ 15'	11'	++	0	100 %	+3'		188
8	+ 15'	13'	++	0	100 %	+1'		204
9	+ 15'	9'	++	+		+1'	33'/6' $\frac{1}{2}$	240
10	+ 25'	14'	++	0				270, isolées et en amas, taille normale
11	17'	8'		+	100 %			300 en amas bien colorées
12	+ 15'	11'	++	0				en amas
13	10' 1/2	9'	++	0	70 %		30', 23'	270
14	+ 1 h.	8'		0	90 %	14''	50'/19'	210 en amas, peu colorées assez grosses
15	+ 15'	10'			100 %		20'/19'	273 isolées en amas taille variable
16	+ 15'			0				582, en amas peu colorées grosses et rondes

	T S	T C	R C	F C	P	CP	T H	Plaquettes (en milliers) par m/m ³
17	6' 1/2	7'	+	+	80 %		13'/12'	290 isolées et en amas, taille normale, rondes
18	6' 1/2	7'	+	0	100 %		19'/14'	257
19	7' 1/2		++	0				nombreuses taille et forme normales
20	7' 1/2	7'	++	0	100 %	+5'		300
21	7'	7'		0				normales
22	7'	11'		+				238
23	5' 1/2	5'	++	0	100 %			218
24	7' 1/2	12'	++	0	58 %	3'		330
25	6'	12'	++	0	100 %	+1'	30'/3'	240
26	6'	18'	++	0	100 %	+1'		
27	6' 1/2	11'	++	0	100 %	+3'	normal	224
28	7' 1/2			0			normal	en amas
29	6'	10'	++	0		+1'		220 normales, bien colorées
A	+22'	10'	++	+	80 %			240 normales, en amas
B	+ 1 h	15'	++	+	120 %			normales et abondantes
C	12'	7'	++	0	80 %			normales

ETIOLOGIE

Le caractère héréditaire, souvent familial, de cette affection est hors de doute, comme on a pu le constater au cours des observations ci-dessus (en particulier pour les observations N^{os} 9, 10 et 27), mais il est loin d'être fondamental, car sur les 85 cas signalés jusqu'en 1947 on ne le retrouve nettement que dans 55 observations; il est douteux dans 10, négatif dans 18 et non étudié dans 2. LELONG et J.-P. SOULIER d'une part ne le relèvent que 4 fois dans les 9 cas qu'ils ont publiés en 1949; REVOL, FAVRE, GILLY et OLLAGNIER d'autre part ne le trouvent qu'une fois indiscutablement dans leurs observations (1 autre est douteux). Cependant, au moins 12 sur 20 des observations nouvellement rapportées ici-même sont en faveur de ce caractère.

Quel serait le mode de transmission héréditaire? Il n'est pas question ici, comme dans l'hémophilie, d'une électivité chez les hommes, ni d'une transmission strictement par les femmes. Un examen de l'ensemble des observations montre qu'il y a un peu plus de sujets féminins atteints (soit 65 %), mais comme l'ont remarqué REVOL, FAVRE, GILLY et OLLAGNIER, cela tient peut-être au fait que « les règles constituent un élément révélateur à défaut duquel certains malades hommes resteraient méconnus ». On serait tenté d'établir qu'il s'agit d'un caractère dominant non lié au sexe, puisqu'un grand nombre d'hommes aussi bien que de femmes sont touchés

* dans une même famille; ainsi l'ont observé FARBER (14 hommes et 11 femmes sont atteints en 5 générations), LEVY (20 hommes et 18 femmes en 4 générations), MAC FARLANE (11 hommes et 11 femmes dans 2 familles).

Cependant, l'hypothèse d'une hérédité dominante liée au sexe est aussi plausible puisque, si de nombreux sujets sont atteints dans une même famille, les femmes seules, semble-t-il, peuvent transmettre la tare aussi bien à leurs fils qu'à leurs filles (c'est le cas des observations N^{os} 8 et 26 où la lignée féminine seule est atteinte, dans l'observation N^o 10 où les éléments aussi bien masculins que féminins sont touchés), mais le père par contre ne transmettrait la tare qu'à ses filles. Tout cela laisserait supposer un caractère lié aux chromosomes X et correspondrait aux cas étudiés par WILLEBRAND lui-même aux îles Aaland (17 femmes et 6 hommes sur 5 générations). Par contre, il semble d'après les observations rapportées par PERKINS et MINOT, où les hommes seuls sont atteints et transmettent la tare à leur fils, que c'est le chromosome Y qui soit en cause.

Enfin, certaines observations où l'on fait état de mariages consanguins nous orienteraient au contraire vers l'hypothèse d'un caractère récessif non lié au sexe; c'est le cas que nous avons rapporté ci-dessus dans 2 observations (1 et 25), où les parents sont cousins germains et phénotypiquement sains.

On ne pourra donc se baser beaucoup sur les antécédents familiaux et les collatéraux lors du diagnostic de la Maladie de WILLEBRAND, non seulement parce que 30 à 40 % des cas n'ont, tout au moins à priori, aucune histoire familiale, mais encore parce que le caractère fréquemment fruste et

sporadique de la maladie en rend l'étude génétique fort difficile, sans compter les difficultés rencontrées au cours de l'interrogatoire des malades qui groupent systématiquement tous les syndromes hémorragiques de leurs antécédents sous la commune appellation d' « hémophilie ».

ETUDE HEMATOLOGIQUE

L'allongement isolé du temps de saignement peut être considéré comme la condition nécessaire et presque suffisante pour poser le diagnostic de Maladie de WILLEBRAND. Effectué aux deux oreilles, il est nettement pathologique, c'est-à-dire toujours supérieur à 5 minutes, souvent supérieur à 10 minutes et dépasse parfois une heure. Ce caractère essentiel de la Maladie de WILLEBRAND a été retrouvé dans la totalité des observations et contraste avec le résultat de l'examen des plaquettes sanguines.

La numération des plaquettes permet, elle, d'établir à coup sûr avec l'allongement isolé du temps de saignement le diagnostic de Maladie de WILLEBRAND. En effet, à l'encontre du résultat de l'examen thrombocytaire trouvé dans l'hémogénie (thrombopénie essentielle), on constate ici que les plaquettes sont en nombre normal (200.000 à 300.000) ou même parfois augmentées (dans 25 à 30 % des cas), pouvant atteindre dans 2 observations qu'ESTREN publia en 1946 : 1.470.000 et 1.878.000. Elles ne présentent par ailleurs aucune anomalie de forme; elles sont arrondies, en grain de blé, à contours bien limités (sans l'aspect épineux ou étoilé que l'on rencontre lors des altérations), sans anomalie non plus de taille (2 à 3 μ), ni de structure. Cependant, si dans la majorité des lames que nous avons personnellement examinées, nous retrouvons

leur tendance à s'agglutiner en amas, nous avons constaté assez fréquemment qu'elles pouvaient être isolées (ce fut le cas entre autres pour les frottis de sang correspondant aux observations N^{os} 1, 10, 15, 17).

La rétraction du caillot faite dans des tubes rincés au sérum salé physiologique et à 37° est généralement totale et non retardée.

La consommation de la prothrombine est-elle normale ? J.-P. SOULIER a souligné l'importance de ce test pour dépister l'atteinte élective du premier stade de la coagulation (conversion de la prothrombine en thrombine), et pour lequel il propose « une méthode de laboratoire simple et précise qui consiste à mesurer la quantité de prothrombine retrouvée dans le sérum après coagulation du sang (on transforme la prothrombine en thrombine que l'on teste par du fibrinogène). Les temps obtenus étant d'autant plus courts qu'il subsiste davantage de prothrombine dans le sérum. Chez un sujet normal, sur un échantillon de sang veineux, ce temps est supérieur à 1 minute. Ce qui représente un pourcentage de prothrombine présente dans le sérum inférieur à 15 %. Par contre, dans les thrombopénies, ce « temps veineux » est amené entre 6 et 18 secondes, ce qui correspond à une consommation de prothrombine réduite de 50 %. On rencontre de même un défaut de consommation de prothrombine dans les thrombopathies sans thrombopénies. Or, dans la Maladie de WILLEBRAND, sur 14 cas où cet examen a été pratiqué (au Centre National de Transfusion Sanguine), 13 ont un « temps veineux » normal; cependant, le jeune Men... Pierre (observation N° 6) a un « temps veineux » réduit à 21 secondes.

Ce qui correspond à un pourcentage de prothrombine présente dans le sérum supérieur à 30 %. Plus récemment (juin 1950), QUATTRIN a publié la statistique suivante portant sur 9 cas de Maladie de WILLEBRAND, dont 1 femme qui présente un « temps veineux » réduit à 48 secondes et 8 hommes dont les « temps veineux » sont échelonnés de 26 à 44 secondes. Ces résultats troublants font conclure à un pourcentage de prothrombine présente dans le sérum supérieur à 20 et 30 %.

Loin d'être aussi considérable que dans les thrombopénies, cette réduction est cependant assez sensible et comparable à celle rencontrée dans les thrombopathies sans thrombopénies. Enfin, la consommation de la prothrombine pratiquée dernièrement chez Mme Aous... (observation N° 14) a donné pour résultat un « temps » égal à 14 secondes (soit un pourcentage de 35 %).

Le taux de prothrombine (Méthode de QUICK) varie de 70 à 100 %, c'est dire qu'il est normal.

Le taux du fibrinogène l'est aussi (aux environs de 4 gr. 0/00), sauf dans un cas signalé par REVOL et FABRE GILLY où l'on a relevé une diminution notable (1 gr. 10 0/00) mais qui est loin d'atteindre les taux excessivement bas rencontrés dans les fibrinogénies.

La mesure de la résistance capillaire, par son imprécision même, n'apporte pas d'élément probant, qu'elle soit recherchée par compression (signe du lacet) avec un brassard, ou à la ventouse. Quoi qu'il en soit, on ne trouve de fragilité capillaire que dans 30 % des cas.

Le myélogramme : quand il fut pratiqué n'a pas montré de modifications pathologiques sensibles.

La formule sanguine complète (hématies et leucocytes avec la formule leucocytaire) est normale.

Le temps de coagulation dans la plupart des observations signalées ici et dans la littérature est normal, soit 82 % des cas; dans les autres, où il est augmenté, il s'agit souvent d'un allongement passager et de toute façon bien inférieur à celui observé dans l'hémophilie. Encore faut-il considérer l'imprécision de ce test éminemment variable selon la quantité de sang veineux prélevé, la température de la pièce, le diamètre des tubes de prélèvement, la manière avec laquelle ils sont agités; la présence, enfin, de sucs tissulaires qui modifient par leur apport de traces de thromboplastine, ainsi qu'il en advient lors d'une ponction veineuse faite avec tâtonnement) en l'abaissant le temps de coagulation.

Le test de tolérance à l'héparine « in vitro » qui est infiniment plus sensible que le temps de coagulation et qui dépiste la plus petite hypocoagulabilité, a été pratiqué par J.-P. SOULIER avec la technique suivante :

1° On prélève à la seringue 10 cc. de sang veineux, obtenus par ponction franche, on les introduit dans un flacon contenant 1 cc. desséché du mélange de Wintrobe (oxalate d'ammonium : 1,2 ; oxalate de potassium : 0,8 ; eau : 100). On retourne plusieurs fois le flacon sans secouer (pour éviter l'hémolyse).

2° On centrifuge 5 minutes exactement à 2.600 tours et on recueille le plasma surnageant (une cen-

trifugation plus prolongée déplaquettiserait le plasma et allongerait le temps de tolérance).

3° On prépare une série de 4 tubes à hémolyse : le tube 1 contient 0,1 cc. de sérum physiologique, les 2, 3, 4 contiennent 0,1 cc. de solution d'héparine (représentant 3/10, 7/10 et 1 unité d'héparine).

4° On introduit dans chaque tube 0,5 cc. de plasma oxalaté.

5° On recalcifie avec CaCl^2 . Ce moment de recalcification marque le début du temps de coagulation.

Chez un sujet normal, pour 1 unité d'héparine le temps de coagulation doit être compris entre 7 minutes et 12 minutes 30 secondes. Au-dessus de cette limite, le plasma est hypocoagulable, en dessous il est hypercoagulable.

La tolérance à l'héparine, qui est en fait un test non pas spécifique d'un des facteurs de la coagulation (prothrombine, plaquettes, thromboplastinogène, fibrinogène...), mais de leur résultante de coagulabilité, peut être normale si 2 (ou plusieurs) d'entre eux sont perturbés de façon à ce que l'excès de l'un compense le déficit de l'autre ; mais il n'en reste pas moins le test le plus sensible pour confirmer, lorsque cette tolérance est normale, une atteinte isolée du temps de saignement, c'est-à-dire un trouble du premier temps de l'hémostase, d'origine vasculaire.

Pratiqué chez 11 malades, ce test a révélé une coagulabilité normale chez 4 d'entre eux (observations n^{os} 15, 17, 27, 28), une légère hypocoagulabilité chez 2 autres (observations n^{os} 13, 19); enfin, une hypocoagulabilité très nette (dans les observa-

tions n^{os} 1, 4, 9, 14, 25). Nous reviendrons sur ce dernier cas au chapitre de la pathogénie.

En somme, le signe qui peut être variable dans le temps, mais qui apparaît toujours capital dans les tests sanguins de la Maladie de WILLEBRAND est l'allongement isolé et très net du temps de saignement. Les autres tests se révèlent pour la plupart normaux, en particulier la numération des plaquettes, le temps de coagulation et dans 70% des cas, la résistance capillaire. Cependant, on a décelé des troubles inconstants dans les tests de consommation de la prothrombine et de tolérance à l'héparine (dans le sens de l'hypocoagulabilité)

CLINIQUE

Cliniquement, la Maladie de WILLEBRAND ne se traduit que par des hémorragies et par les troubles consécutifs à leur abondance ou à leurs localisations, troubles sur lesquels nous n'insisterons pas, car ils sont évidents. Ces hémorragies peuvent être externes, internes, provoquées ou spontanées.

I. — HÉMORRAGIES SPONTANÉES

Les épistaxis, en premier lieu, que l'on rencontre très fréquemment à l'interrogatoire, ne sont pas toujours le symptôme prédominant et pour lequel le malade vient consulter, mais elles peuvent dans de nombreux cas être le signe révélateur de l'affection, comme en témoigne l'observation n° 24. Elles se manifestent surtout l'été, dans l'enfance et en particulier avant la puberté chez les filles, sans doute parce qu'alors chez elles les hémorragies menstruelles deviennent prédominantes. Nous reviendrons tout à l'heure sur les hémorragies génitales chez la femme, puisqu'il ne s'agit pas à proprement parler d'hémorragies spontanées.

Les ecchymoses, les hématomes, les pétéchies et les diverses formes d'hémorragies cutanées ne se rencontrent spontanément que dans 13 % des cas.

Les gingivorragies spontanées sont, elles, plus

fréquentes, mais il est assez difficile de faire la part de celles qui sont réellement spontanées, car elles sont évidemment associées à des gingivorragies provoquées (par brossage) ; nous en avons un bon exemple avec l'observation n° 20.

Les hémoptysies ne se trouvent que dans 3 cas, dans la littérature, cités par ISCHWALL en 1926, JURGENS et NURMANN en 1931 et LOUIS LEVY en 1947.

— Les hémorragies digestives (hématémèses, méléna...) se trouvent dans 13 % des cas ; nous en avons constaté dans les observations n°s 14, 16, 18, 27.

— Les hématuries sont moins fréquentes ; on en relevait quatre cas jusqu'en 1950 : le premier signalé par ROSENFELD (1921), les autres par JURGEN^o et MORAVITZ (1930), BAILAY (1942), LOUIS LEVY (1947). Enfin, un cinquième cas nous est fourni par notre observation n° 27.

Les hémorragies rétinienne et oculaires rapportées par LITTLE et AYRES en 1928, ROSKRAM en 1929 ; à ces deux cas, ajoutons ceux de Mme Bel... (n° 27) et Mlle Gref... (n° 13).

Les hémorragies intracrâniennes et cérébrales enfin, signalées chez une enfant de 6 mois par BUSHMANN en 1928 pourraient être la cause de certains décès rencontrés dans les antécédents de plusieurs observations rapportées ici (n°s 10, 15 par exemple).

II. — HÉMORRAGIES PROVOQUÉES

Ce sont les plus fréquentes, nous avons pu nous en rendre compte au cours des précédentes observations, et c'est à cause d'elles et en particulier des

hémarthroses que la Maladie de WILLEBRAND a droit au nom, par ailleurs très critiquable, de « pseudo-hémophilie » ; on les retrouve en effet dans 64 % des cas.

Les hémarthroses ne sont signalées que dans 10 % des observations, dont celle du jeune Viv... Bernard (n° 1) ; mais ce symptôme clinique étant considéré comme spécifique de l'hémophilie, on se rend compte de l'importance du fait de le rencontrer dans une autre diathèse hémorragique. Nous reviendrons sur ce signe dans le chapitre des diagnostics différentiels.

Les autres hémorragies provoquées par *traumatismes* ou *post-opératoires* sont de beaucoup les plus fréquentes :

Les hémorragies stomatologiques et oto-rhino-laryngologiques :

— Les gingivorragies provoquées (par broyage par exemple) et que l'on retrouve dans plus de 40 % des cas, sans être généralement bien graves, peuvent inquiéter le malade, comme ce fut le cas pour Mlle Les... (n° 10) qui présentait, ainsi que sa sœur et son père, des gingivorragies spontanées et provoquées quotidiennes.

— Les hémorragies dentaires après extraction : elles méritent une attention particulière, puisque 30 % des malades qui nous intéressent ont à redouter cette intervention, même s'il s'agit d'une dent pyorrhéique (Mme Ster... (observation n° 23) a eu une hémorragie qui dura 5 jours après extraction d'une dent pyorrhéique). Cette hémorragie alvéolaire peut devenir cataclysmique ; l'exemple le plus caractéristique en est donné dans l'observation de M. Loc...

Bernard (n° 17), où il fut impossible de maintenir le tampon hémostatique entraîné par le débit sanguin, et où les chirurgiens furent amenés à ligaturer les deux carotides. Parfois même, on le conçoit, cette hémorragie a été mortelle, c'est le cas de la sœur du jeune Ban... Alain (n° 4).

— Les hémorragies dentaires après la chute des dents de lait : bien moins fréquentes, elles ont été signalées dans les observations n°s 8, 12, 14 et A).

— Les hémorragies après intervention sur les parties molles de la cavité buccale : portant sur le frein de la langue ou sur le frein de la lèvre supérieure (n°s 2 et 6).

— Enfin, hémorragies après amygdalectomie (n°s 3 et 25) et redressement de cloison (n° 19), intervention sur le cornet (n° 3).

Les hémorragies gynécologiques et obstétricales :

— Les hémorragies, au cours de la Maladie de WILLEBRAND, prennent une importance considérable tant en quantité journalière qu'en durée, les exemples en sont nombreux (observations n°s 12, 14, 21). On peut rapprocher de ces cas celui de la petite Ay... Annie (observation n° A) qui, trois jours après sa naissance, a présenté des règles très abondantes.

— Les métrorragies, elles, sont plus rares et se présentent plutôt sous la forme associée méno-métrorragies (observation n° 21).

— Les accouchements enfin peuvent être la cause d'hémorragies considérables ; hématomes rétro-placentaires (n° 7), hémorragies cataclysmiques pendant l'accouchement même et à la délivrance

(n^{os} 8, 15, 22 et dans les antécédents du n^o 24) ; enfin, lors des retours de couches (n^o 15).

— Les hémorragies post-opératoires ne sont pas en rapport, nous l'avons constaté avec l'importance de l'intervention : REVOL et FAYRE GILLY, ainsi que Louis LEVY relatent 2 cas d'hémorragies après ponction sternale (alors qu'elles sont inoffensives chez un hémophile) ou après circoncision (observations n^{os} 3 et 29). Les grosses interventions sont cependant plus dangereuses, voire mortelles, et par conséquent seront à proscrire même quand on les envisage dans un but thérapeutique (splénectomie).

— Les traumatismes non opératoires sont susceptibles de provoquer des hémorragies diverses : ecchymoses, hématomes, hémarthroses, épistaxis...

III. — HÉMORRAGIES PROVOQUÉES ET SPONTANÉES

Cette association hémorragies spontanées-hémorragies provoquées est en fait une des caractéristiques de la Maladie de WILLEBRAND (elle est très rare dans les autres diathèses hémorragiques : provoquées dans l'hémophilie, elles sont plutôt spontanées dans l'hémogénie). Il est de règle dans la presque totalité des observations que ces deux modes soient associés, soit alternativement, soit simultanément. Mais dans cette association, il faut laisser la priorité aux hémorragies provoquées et en particulier aux hémorragies de section.

Age d'apparition des hémorragies

Spontanées ou provoquées, elles peuvent apparaître dès la plus tendre enfance, aux premiers jours de la vie comme ce fut le cas pour l'enfant

Aub... Christine (observation n° 16) qui a présenté sa première hématémèse 4 heures après sa naissance et en a eu 4 avant 18 mois, plus une ecchymose à l'oreille. Nous retrouvons ces manifestations précoces dans les observations n°s 2 et C, et à l'occasion de la circoncision chez le jeune Bl... Michel (n° 3). Parfois la maladie peut être révélée plus tard, au cours d'une maladie infantile (rougeole hémorragique, dont nous trouvons un exemple dans les antécédents de l'observation n° 12) ; d'une angine, de la chute des dents de lait, ou bien plus tardivement, dans les formes frustes en particulier, où les hémorragies se révèlent assez importantes lors d'une intervention chirurgicale insignifiante; enfin, chez les sujets féminins, à la puberté ou à l'occasion d'un accouchement.

Si ces hémorragies peuvent atteindre toutes les muqueuses, tous les organes, elles présentent cependant pour chaque individu une certaine électricité qui répond à peu près aux pourcentages suivants (selon les auteurs) :

Epistaxis	75 % des cas
Ecchymoses	70 % »
H. génitales chez la femme	60 à 80 %
H. gingivales	40 % »
H. post-opératoire	35 à 40 %
H. digestives	12 % »
H. articulaires	10 à 12 %

Les autres étant beaucoup plus rares.

Formes cliniques

Formes isolées. A côté des cas, et ce sont les plus nombreux, où le caractère héréditaire et familial

est évident, nous en trouvons d'autres où le malade semble le seul membre atteint dans toute sa famille (observations n^{os} 2, 14, 16, 22, 28, A).

Formes frustes. Elles semblent assez fréquentes puisqu'elles représentent près de 50 % de nos nouvelles observations n^{os} 10, 19, 23, 27, 28), l'allongement du temps de saignement y est peu augmenté.

Formes sporadiques, c'est-à-dire présentant des périodes d'améliorations alternant (sans aucune régularité, ni cause apparente) avec les périodes de manifestations typiques de la maladie (observation n^o 16). Notons que cette forme est souvent associée à la précédente (observation n^o 17).

Formes à localisation unique. Les hémorragies ne se présentent qu'à leurs localisations électives, comme nous l'avons rencontré dans les observations n^{os} 20, 24, 26.

Formes à localisations multiples. Dans ces formes au contraire des précédentes, les hémorragies apparaissent à n'importe quelle région de l'individu (observations n^{os} 14, 27).

Formes associées à la fragilité capillaire ; elles semblent assez fréquentes (30 % des cas). Nous verrons qu'il s'agit là d'une forme plus grave. Nous en avons un exemple avec l'observation n^o 22.

PHYSIOPATHOGENIE

Physiologiquement, l'allongement du temps de saignement révèle une perturbation du premier ou du deuxième temps de l'hémostase dont les facteurs sont essentiellement vasculaires et thrombocytaires.

S'agit-il d'un trouble de l'un ou de l'autre ou bien de ces deux facteurs de l'hémostase associés ?

En s'agglutinant, les plaquettes participent à l'élaboration du thrombus blanc qui forme le « bouchon hémostatique » ; WILLEBRAND et JURGENS, en relevant un allongement considérable et constant du temps de thrombose à l'aide d'un appareil reproduisant artificiellement un système capillaire (le capillero-thrombomètre de MORAWITZ et JURGENS), en déduisirent qu'il s'agissait d'un trouble essentiellement thrombocytaire, et comme le nombre et la forme des plaquettes se sont révélés toujours normaux, ils invoquèrent un déficit qualitatif. Ce qui a valu à cette affection le nom donné par WILLEBRAND et JURGENS : « Die konstitutionnelle thrombopathie ».

Corroborant cette hypothèse, nous avons vu que l'on peut trouver sur certains frottis des plaquettes isolées et n'ayant aucune tendance à s'agglutiner en amas. En fait, ce terme de thrombopathie qui implique une anomalie fonctionnelle est très critiqué, entre autres par ESTREN, MEDAL et DAMESHEK. D'autre part, nous avons vu au chapitre des examens hématologiques que les tests de la consommation de

la prothrombine et de la tolérance à l'héparine pouvaient, dans certains cas tout au moins, être perturbés, ce qui semble justifier un trouble thrombocytaire ou plasmatique. A l'occasion de l'examen de la malade, Mlle Aou... (observation n° 5), J.-P. SOULIER a effectué un test de tolérance à l'héparine avec un mélange à parties égales de plasma de la malade et de plasma d'un purpura thrombopénique essentiel. Si le défaut de coagulabilité décelé dans le « plasma-WILLEBRAND » était lié à un trouble plaquettaire (de quelque nature qu'il soit), l'adjonction de plasma purpurique au « plasma-WILLEBRAND » ne devrait en rien modifier le test de ce dernier (puisqu'il s'agit d'un purpura thrombopénique) ; or, il n'en a rien été, le mélange a présenté un « temps » normal.

Unités d'héparine	0	3/10	7/10	1
Tube témoin	2'30''	4'45''	10'30''	19'
Tube malade seul (Willebrand)	4'15''	10'30''	1'30''	50'
Tube purpura seul ..	3'45''	7'45''	21'	52'
Tube mélange purpura-Willebrand	2'15''	4'30''	9'	17'

Ainsi, le facteur qui fait défaut ou qui est perturbé (tout au moins dans ce cas), dans la Maladie de WILLEBRAND serait intact dans les thrombopénies, ce qui tend à prouver que ni les plaquettes ni leurs enzymes ne sont en cause.

La vaso-constriction des vaisseaux, lors des hémorragies, a pour effet, en réduisant leur lumière, de diminuer la fuite sanguine. Se trouve-t-on en présence d'un trouble fonctionnel du système nerveux périvasculaire qui produirait une vaso-dilatation paradoxale ou ne contribuerait pas tout au moins à la vaso-constriction ? Ou bien y a-t-il un

défaut anatomo-pathologique dans la structure même des capillaires ? La fragilité capillaire rencontrée seulement dans 30 % des cas ne peut à elle seule prouver l'anomalie de constitution des vaisseaux. Mac FARLANE, par capillaroscopie, a montré un défaut de contractibilité au niveau des capillaires ungueaux à l'encontre de la normale après piquûre. Il aurait aussi fait cas de leur aspect spécial, distordu, mais les auteurs sont d'avis partagés sur ce point.

Quoi qu'il en soit, nous manquons encore de moyens d'investigation pour donner une explication rationnelle au problème physiopathogénique que pose la Maladie de WILLEBRAND. HARTERT a proposé récemment une nouvelle technique basée sur l'étude de l'élasticité du caillot pour le diagnostic différentiel des syndromes hémorragiques, qui pourrait aider à élucider la question.

Nous devons, semble-t-il, pour l'instant considérer 2 cas :

— Le premier où seul un trouble vasculaire est en cause (et cela semble la possibilité la plus fréquente).

— Le second au contraire où intervient une dyshémocrasie qui paraît être tantôt liée à la physiologie même des plaquettes, tantôt due à un trouble d'un des facteurs de la coagulation non identifié, puisque l'une et l'autre possibilités expliquent une modification pathologique des tests de la consommation de la prothrombine et de la tolérance à l'héparine.

DIAGNOSTIC

D'après ce qui précède, le diagnostic de la Maladie de WILLEBRAND est des plus simples dès qu'on y pense et si l'on peut compter sur l'exactitude des examens de laboratoire, car ce sont eux qui en définitive confirment ou infirment le diagnostic. Les deux principaux sont le temps de saignement et la numération des plaquettes.

Si le temps de saignement ne présente par lui-même aucune difficulté à exécuter (encore faut-il le pratiquer aux deux oreilles et en cas de doute le refaire quelque temps après), l'examen des plaquettes par contre demande de la part de l'opérateur une grande minutie et surtout une longue expérience. Il faudra non seulement que les thrombocytes soient en nombre normal sur le frottis et à l'hématimètre, mais aussi ne présentent aucune anomalie de forme et de taille ; selon les cas, nous pourrions trouver les plaquettes agglutinées en amas ou plus rarement isolées. (Nous l'avons exposé en détail au chapitre des examens hématologiques).

— La rétraction du caillot (qui n'aura de valeur qu'à 37° dans des tubes rincés au sérum physiologique) est totale et rapide.

— La consommation de la prothrombine exclura, si elle est normale, toute atteinte thrombocytaire ou plasmatique et permettra de conclure à un défaut strictement vasculaire. De récents résultats

ont cependant montré qu'un défaut de consommation pouvait exister dans la Maladie de WILLEBRAND.

— Le test à l'héparine, nous l'avons vu aussi, peut relever une hypocoagulabilité.

— Enfin, la résistance capillaire peut, dans 30 % des cas, être en faveur d'une fragilité capillaire.

— Les autres tests de l'hémostase doivent être normaux.

Dans un syndrome hémorragique qui, cliniquement, ne serait pas assez caractéristique (comme c'est souvent le cas) pour orienter immédiatement le diagnostic sur la Maladie de WILLEBRAND, il faudra éliminer :

— *L'hémophilie* qui ne frappe que les sujets masculins et qui se transmet par les femmes, donne lieu à des hémorragies certes précoces et incoercibles, mais surtout provoquées, à localisations électives avec récidives (articulaires en particulier) que l'on peut rencontrer effectivement dans la Maladie de WILLEBRAND, mais beaucoup plus rarement. Aux examens de laboratoire, il n'y a plus de doute, contrairement à la pseudo-hémophilie on trouve une forte augmentation du temps de coagulation, le temps de consommation de la prothrombine est égal ou inférieur à 8 secondes et enfin le test de tolérance à l'héparine est franchement pathologique.

— *L'hémogénie* : que l'on rencontre surtout chez la femme est responsable généralement d'hémorragies plus tardives (révélées à la puberté) et principalement spontanées (l'association d'hémorragies provoquées et spontanées fréquente dans la Ma-

ladié de WILLEBRAND est rare, autant dans l'hémogénie que dans l'hémophilie) ; leur localisation est la sphère génitale surtout (ménorragies), cependant on peut assister à des épistaxis et à des ecchymoses purpuriques qui compliquent le diagnostic. Là encore, le laboratoire tranchera la question, car si le temps de saignement est ici aussi très augmenté, nous avons en plus une irrétractibilité du caillot, une fragilité capillaire très nette et, fait capital, l'examen cytologique révèle une thrombopénie souvent importante qui peut aller jusqu'à la disparition quasi totale des plaquettes, contrastant avec une méga-caryocytose médullaire excessive. Enfin, on trouvera les tests de la tolérance à l'héparine et de la consommation de la prothrombine fortement pathologiques.

En dehors de ces deux grandes diathèses hémorragiques classiques, on a parfois à discuter le diagnostic d'autres syndromes plus rares ; certains peuvent être facilement éliminés.

— *Les thrombopénies idiopathiques ou secondaires* : où nous retrouvons comme dans l'hémogénie (thrombopathie essentielle) les mêmes signes de laboratoire : diminution numérique des plaquettes, irrétractibilité du caillot, trouble de la consommation de la prothrombine (dont le « temps » est ramené à 10 secondes pour le sang veineux), déviation très nette dans le sens de l'hypocoagulabilité du test de la tolérance à l'héparine (temps toujours supérieur à 15 minutes).

— *Les thrombopathies sans thrombopénie* :

— La thrombocytémie hémorragique, où les plaquettes atteignent un nombre considérable, de l'ordre de plusieurs millions.

Un syndrome hémorragique rapporté par REVOL d'une part, BERNARD et SOULIER d'autre part, qui présente une difficulté de diagnostic différentiel et caractérisé par :

1) Son caractère congénital (apparition des premières hémorragies à l'âge de 15 jours) et familial;

2) Hémorragies cutanées et sous-cutanées récidivantes et graves ;

3) Les examens de laboratoire : temps de coagulation, rétraction du caillot, numération des plaquettes : normaux. Mais allongement considérable du temps de saignement, fragilité capillaire constatée au brassard et à la ventouse, altération de forme et de taille des thromboocytes (grands et arrondis) avec absence d'agglutination. Enfin, un temps de consommation de la prothrombine nettement pathologique.

— La thrombasthénie de Glanzmann : syndrome hémorragique très rare, héréditaire, atteignant les deux sexes, mais on trouve ici un temps de saignement peu modifié, une absence ou un retard de rétraction du caillot et si les plaquettes sont en nombre normal elles présentent un aspect souvent pathologique et une déficience fonctionnelle.

— Une diathèse hémorragique signalée par Olga IMERLUND, au sujet de trois observations, dont voici celle qui nous a paru la plus caractéristique et qui, effectivement, peut être confondue avec une Maladie de WILLEBRAND :

Il s'agit d'une enfant qui meurt d'un syndrome hémorragique à 5 ans. Avec un allongement du temps de saignement, une numération des plaquet-

les à 190.000. Le frère présente aussi une diathèse hémorragique, avec allongement du temps de saignement, rétraction normale du caillot, plaquettes normales en nombre et en forme. On constate un manque d'agglutination des thrombocytes. Une troisième enfant est morte à 2 ans et demi d'hémorragies.

Le manque d'agglutination de plaquettes ne suffit plus pour faire sortir ce cas du tableau de la Maladie de WILLEBRAND, puisque nous avons rapporté des observations typiques où l'on retrouvait ce trouble thrombocytaire.

— *Les thrombocytopathies granulopéniques de Fonio*, affection héréditaire dominante présentant un allongement du temps de coagulation modéré, un nombre de plaquettes normal, mais les thrombocytes ont un grand cytoplasme pauvre en granulations. Le temps de saignement, la rétraction du caillot et la résistance capillaire sont normaux.

— *L'hémorragiose anhétopathique de P. CHEVALLIER et l'hémophiloidé de Mas Y Magro*, affections très rares que nous citons pour mémoire et qui ne présentent du reste pas d'allongement du temps de saignement.

— La fibrinopénie : avec des taux très bas de fibrinogène (inférieur à 1 gr. 50 %), on note une diminution très nette du test de tolérance à l'héparine en même temps qu'un allongement du temps de coagulation.

— L'hypoprothrombinémie : qui se caractérise par une irrétractibilité du caillot, un allongement du temps de saignement, et un « temps » de consom-

mation de la prothrombine toujours supérieur à 3 minutes.

— La Maladie de Rendu-Osler, elle est aussi familiale et héréditaire, débutant vers le jeune âge et caractérisée par de fréquents épistaxis, mais celles-ci sont le seul symptôme rencontré jusqu'à 25 ans où apparaissent alors les angiomes. D'autre part, le temps de saignement comme tous les autres tests de l'hémostase sont normaux.

Les purpuras transitoires

— S'ils sont secondaires d'origine mécanique, toxique (mercure, iode, quinine, arsenic, benzène), infectieuse relevant d'une affection viscérale (rein, foie) ou nerveuse, seront facilement dépistés, soit par l'anamnèse, soit par l'examen clinique (les hémorragies ne revêtent pas du tout les mêmes formes).

— S'ils sont primitifs comme dans la Maladie de Werloff (caractérisés par des ecchymoses géantes, des hémorragies multiples consistant principalement en épistaxis et gingivorragies), ou comme dans la Maladie de Schœler (caractérisés par trois symptômes : purpura des membres inférieurs, troubles articulaires rhumatoïdes, troubles gastro-intestinaux) ; les localisations et les caractères des hémorragies sont bien différents et on ne constate aucun allongement du temps de saignement.

— La « fragilité capillaire isolée » (dont 38 cas ont été réunis par J.-P. SOULIER), syndrome hémorragique que l'on rencontre beaucoup plus souvent

que la Maladie de WILLEBRAND à laquelle elle est parfois associée, représente une difficulté diagnostique. Cette diathèse a un caractère familial, mais le temps de saignement est constamment normal, alors que la résistance capillaire est très diminuée. (Si dans la Maladie de WILLEBRAND le temps de saignement est passagèrement normal, on ne trouve de fragilité capillaire que dans 30 % des cas, par exemple pour les observations n^{os} 4, 9, 11, 17, 22, A). Voici un cas typique où le diagnostic différentiel est délicat.

Il s'agit de Mlle Espa... Paulette, âgée de 20 ans ; elle présente depuis plusieurs années de fréquentes épistaxis (toujours de la narine droite), surtout l'été et quand elle est enrhumée. Règles normales, pas de gingivorragie ni de tendance ecchymotique. Son père saigne facilement (épistaxis), sa mère n'a aucune tendance hémorragique.

Examen hématologique : le 14 mars 1949 (premier jour des règles). Temps de saignement supérieur à 10 minutes (repart spontanément), numération des plaquettes, rétraction du caillot, temps de coagulation : normaux. Résistance capillaire : ventouse 15 cm. Hg. ; brassard, 4 minutes. Le 18 mars 1949 : temps de saignement, 4 minutes.

PRONOSTIC

Dans l'immense majorité des cas, la Maladie de WILLEBRAND est compatible avec la vie et aussi avec une activité normale. Les sujets atteints s'entourent eux-mêmes de précautions : ils évitent les sports et les professions susceptibles de les exposer à des traumatismes, les hémorragies de section et celles dues aux interventions intempestives. En plus, le caractère fréquemment fruste et sporadique de cette diathèse confère au malade une destinée en général peu alarmante, et permet en cas de nécessité chirurgicale d'intervenir aux périodes les plus favorables tout en « préparant » le malade en vue de l'opération.

Cependant, l'affection peut prendre une tournure beaucoup plus inquiétante, évidemment d'autant plus si elle est associée à une fragilité capillaire ou à des troubles de la crase sanguine qui peuvent être considérés comme des signes de gravité ; nous assistons parfois à des épistaxis intarissables, à des ménométrorragies cataclysmiques, à des hématuries, à des hémoptysies, à des hémorragies oculaires et intracrâniennes, ou encore à des hémorragies de section inextinguibles à la suite d'une intervention de petite chirurgie (amygdalectomie, extraction dentaire) dont la plus frappante est celle qui a fait l'objet de l'observation n° 17. Des hémorragies d'une particulière gravité peuvent intervenir au cours de la grossesse (hématome rétroplacentaire), lors de

l'accouchement et provoquer des accidents de la délivrance. Répétées, quelles que soient leurs localisations, surtout si elles sont cataclysmiques, elles provoquent un certain degré d'anémie qui justifie à elle seule une ou plusieurs transfusions pour éviter que la fuite sanguine (tant quantitativement que qualitativement) ne soit fatale.

Bien que l'on constate dans les antécédents des malades atteints de la Maladie de WILLEBRAND un assez sensible pourcentage de morts par hémorragie (observation n^{os} 9 ou 4, qui rapporte par exemple la mort de la sœur du petit Alain Ban... à la suite d'une extraction dentaire), on ne constate que 5 % de mortalité dans cette diathèse où tout se limite généralement à des ecchymoses faciles et à des épistaxis répétées, mais bénignes et qui s'atténuent avec l'âge.

TRAITEMENT

La grande diversité des traitements préconisés est à elle seule une preuve de leur inefficacité. Il faut bien le reconnaître, les thérapeutiques proposées n'ont apporté que des améliorations, certes très utiles (en vue d'une intervention chirurgicale par exemple), mais passagères, jamais encore de « guérison », et le traitement de la Maladie de WILLEBRAND doit encore tenir compte essentiellement des mesures prophylactiques.

I. — HYGIÈNE ET PROPHYLAXIE

Il est nécessaire de conseiller aux malades des professions sédentaires, d'éviter les sports violents et, pour des raisons de vaso-motricité, les climats excessifs, les pays chauds en particulier (comme nous l'avons constaté dans l'observation n° 12) ; de même, on déconseillera tout médicament qui aurait pour action secondaire d'être vaso-dilatateur.

Toute opération chirurgicale de quelque nature et si bénigne soit-elle, devra être proscrite (extraction dentaire par exemple). En cas de nécessité, il faudrait « préparer » le malade (et nous reviendrons sur ce point), c'est-à-dire sans pouvoir espérer le mettre dans des conditions idéales, pré-opératoires, instituer un traitement préventif réduisant au minimum les dangers d'hémorragie et per-

mettant de choisir une date plus propice pour intervenir.

II. — TRAITEMENT PROPREMENT DIT

On le subdivisera en traitement général et traitement local en soulignant dans chacun des deux sous-chapitres les thérapeutiques préventives d'une part et curatives d'autre part.

A) Hémostatiques généraux

— *La splénectomie* en tant qu'acte opératoire est déjà formellement contre-indiquée. Pratiquée cependant chez 5 malades, il en a résulté 5 échecs.

— *La radiothérapie splénique* n'a été expérimentée qu'une seule fois (par BRUNN), elle semble avoir amélioré le malade ; mais on ne voit pas très bien qu'elle base pathogénique peut justifier cette thérapeutique.

— *Le calcium*. A l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve de son efficacité en tant qu'hémostatique. ROSKAM a même observé un allongement du temps de saignement après une injection de sels calciques. Dans la Maladie de WILLEBRAND son action est pratiquement nulle.

— *La vitamine K* : n'a aucune action.

— *L'acide ascorbique* : constituerait un traitement d'appoint à la dose de 0,50 gr. par jour en injections intraveineuses.

— *La vitamine P* (ou la Rutine). Prescrite par J.-P. SOULIER à raison de 10 comprimés (Rutascot)

par jour en 3 fois, trouve toute son utilité quand il y a association de fragilité capillaire. Son effet transitoire nécessite une médication prolongée.

— *Le Rouge Congo* qui se rapproche chimiquement de la vitamine K n'a pas été à notre connaissance expérimenté dans la Maladie de WILLEBRAND. Il aurait la propriété d'augmenter le nombre des thrombocytes et aussi d'élever le taux de fibrinogène et de la prothrombine (ces facteurs sont normaux dans la pseudo-hémophilie), mais d'après Van der LINDEN, il serait efficace dans le traitement curatif et préventif des hémorragies capillaires.

— *Le bleu de toluidine*. Prescrit à la dose de 100 mg. en injections intraveineuses répétées deux fois par jour semble modifier le temps de saignement. J.-P. SOULIER a traité ainsi Mlle Sup... (observation n° 28). Mais l'action du bleu de toluidine est très fugace et provoque rapidement des troubles d'intolérance à type d'anaphylaxie.

— *Le sulfate de protamine* aurait moins d'inconvénients que le bleu de toluidine. J.-P. SOULIER le prescrit en injections intramusculaires à la dose de 50 mg. que l'on répète si besoin 6 heures après, dans les grandes hémorragies.

— *La thrombine* par voie générale a été préconisée sous forme de « Thrombase-Retard » par MM. CROIZAT, BLANC et Mlle MILLET. Certains auteurs lui auraient récemment attribué une efficacité dans le traitement préventif des hémorragies capillaires (*Acta chirurgica Belgica*, 10 juin 1950) ; il est alors employé en injections intramusculaires ou intraveineuses peu concentrées et très lentes (60 unités).

— *La transfusion de sang ou de plasma* : n'a aucun pouvoir hémostatique chez un sujet normal, pour la plupart des auteurs. Cependant, chez un malade dont le sang présente des déficiences de facteurs dont dépend l'hémostase spontanée, elle peut apporter des éléments indispensables. A part l'absence des globules, le plasma aurait les mêmes propriétés. Cependant, il ne faut pas exagérer la valeur thérapeutique de la transfusion sanguine dans la Maladie de WILLEBRAND, car ou bien nous nous trouvons en face d'un trouble purement vasculaire et son pouvoir hémostatique est évidemment nul, ou bien l'on admet un trouble plaquettaire et la fragilité jointe au faible pourcentage des thrombocytes susceptibles d'être apportés par le sang du donneur nécessiterait une grande transfusion qui aurait pour effet de provoquer une augmentation sensible de la masse sanguine et par conséquent en élevant la tension artérielle de gêner l'hémostase.

La transfusion ou mieux encore la perfusion (qui s'est révélée plus efficace dans les syndromes hémorragiques avec troubles plaquettaires) sera donc surtout réservée pour combattre l'anémie et permettre d'attendre l'hémostase, et on la prescrira à petite dose (150 cc.).

— *L'adrénaline*, selon J. ROSKRAM ne tarde pas à être oxydée dans l'organisme en une substance dépourvue de toute action sympathico-mimétique : l'adrénochrome, et c'est par le truchement de ce dernier corps que l'adrénaline exerce une action hémostatique. D'autre part, l'adrénaline à forte dose entrave nettement l'hémostase par une poussée hypertensive.

— *L'adrénochrome* : on a pu le stabiliser en synthétisant 2 sels : le monoxime et la monosemi-

carbazoné d'adrénochrome ; c'est ce dernier qui est le plus efficace et qui est commercialisé sous le nom d'adrénoxyl. Il est bien toléré en injections intramusculaires et sous-cutanées ; administré préventivement, il réduit la durée du temps de saignement, mais ne raccourcit pas la durée d'une hémorragie déjà commencée. Selon ROSKRAM, il s'agit donc d'un hémostatique préventif et non curatif. Chez l'homme, 100 γ d'adrénoxyl abrègent la durée des hémorragies provoquées durant 60 à 90 minutes. ROSKRAM conseille par conséquent l'injection une heure avant l'intervention chirurgicale, et d'y ajouter un accélérateur de la coagulation pour renforcer son action.

— *Le stryphnon* (adrénalone), produit voisin de l'adrénochrome, employé dans les pays germaniques, a une action analogue.

— *Le lobe postérieur de l'hypophyse* : a un pouvoir hémostatique certain, ainsi que son constituant vaso-presseur : la pitressine. On l'emploiera volontiers en injections intraveineuses très lentes à la dose de 5 unités de post-hypophyse dans les hémorragies génitales de la femme.

— *L'acide oxalique* : préconisé récemment par les auteurs anglo-saxons, raccourcirait nettement le temps de saignement et le temps de coagulation à partir de la 30^e minute et persisterait 60 à 90 minutes. Dose 20 à 40 mg. en injections intraveineuses. Il n'a pas été encore expérimenté dans la Maladie de WILLEBRAND.

— *La glace*. Le sac de glace sur le ventre dans les hémorragies digestives, les petits morceaux de glace que l'on suce dans les hémorragies buccopharyngiennes, sont un réel danger, étant donné

qu'à 0° l'hémostase est très difficile et que le froid augmente non seulement le temps de coagulation, mais aussi le temps de saignement. La glace est donc à proscrire en tant qu'hémostatique.

B) *Hémostatiques locaux*

a) *Les vaso-constricteurs* : l'adréalone (méthylmaninopyrocatechol) spécialisé sous le nom de « Stryphnon », beaucoup plus stable que l'adrénaline et dont l'action est plus prolongée, est par contre moins vaso-constrictrice. On l'emploie sous forme de poudre ou de gaze imbibée d'une solution de Stryphnon.

b) *Les accélérateurs de la coagulation* :

Les substances thromboplastiques ont une utilité où il y a un trouble plaquettaire associé : les *extraits de thrombocytes* (Coagulène), le *lait humain* (employé en stomatologie), enfin les *venins de serpents* : venin de *viperia Russelié* au 10.000° et de *Bothrops Atrox* au 5.000° précipitent le fibrinogène en 15 à 20 secondes (là encore employé en stomatologie). Ces substances thromboplastiques exigent un support qui les maintient en place le temps nécessaire pour qu'elles puissent mettre en action leurs propriétés hémostatiques. Un essai de traitement au venin de serpent a été tenté chez Mlle Ga. (observation n° 12) ; nous manquons de recul pour en donner les résultats.

— *La thrombine*, sensible à la chaleur, aux acides et aux alcalins ; conservée au sec dans les ampoules scellées, elle garde son activité plus de 3 ans ; dissoute au moment de l'emploi dans du

sérum physiologique, on peut la conserver 24 heures. Elle n'a aucune action toxique, ni antigénique, n'inhibe pas l'action de la pénicilline, des sulfamides, de la streptomycine et n'est pas influencée par eux. La coagulation est immédiate par application locale.

— *Thrombine en solution.* Le plus simple est d'utiliser un tampon de gaze imbibé de thrombine avec lequel on comprime les vaisseaux. Malheureusement les caillots de fibrine adhèrent au tampon et l'hémorragie récidive par arrachement quand on enlève celui-ci.

— *Thrombine en poudre :* par pulvérisation ou tamponnement, elle permet d'arrêter les épistaxis les plus rebelles, les hémorragies dues à l'amygdalectomie. Pour les hémorragies gastriques, il est indispensable de neutraliser le milieu acide de l'estomac (qui inactiverait la thrombine) en faisant absorber au préalable une solution tampon (solution Delay : mélange de 20 gr. de Na_2HPO_4 dissout dans un litre d'eau et de 1.95 gr. de KH_2PO_4 dans 100 cc. d'eau).

c) *Les tampons résorbables :* ils ont pour but de réduire la vitesse de l'écoulement sanguin sans avoir les inconvénients signalés de l'ouate ou de la gaze.

— *Les éponges de fibrine* imbibées de thrombine arrêtent rapidement les hémorragies capillaires, elles sont maintenues quelques instants en place par une compresse de gaze bientôt retirée sans que l'éponge ne l'accompagne. La fibrine pas plus que la thrombine n'inhibe l'action des antibiotiques et des bactériostatiques.

— *Les éponges de gélatine* : n'inhibent pas non plus la thrombine, ni la pénicilline, n'ont pas d'action toxique, adhèrent solidement aux tissus et forment un caillot résistant.

— *La cellulose oxydée* se moule mieux que la gélatine dans les anfractuosités d'une plaie irrégulière, mais neutralise la pénicilline et ralentit la régénération osseuse et épidermique.

— *Les alginates* réuniraient toutes les qualités de ces précédentes préparations sans en avoir les inconvénients, mais nous manquons de recul pour permettre de conclure sur les résultats.

En résumé, il convient de retenir pour le traitement symptomatologique de la Maladie de WILLEBRAND :

— *La prophylaxie* (la même que dans toutes les diathèses hémorragiques).

— *Le traitement préventif* (la « préparation » du malade en vue d'une intervention chirurgicale) : La « thrombase retard », l'adrénochrome (adrénoxyl) par voie intramusculaire une heure avant l'opération, l'acide oxalique par voie intraveineuse une demi-heure avant l'intervention, la transfusion sanguine pré-opératoire, n'excédant pas 150 cc., une seconde transfusion post-opératoire (15 heures après) évitera la reprise de l'hémorragie. Enfin, les vitamines C et D semblent un utile traitement d'appoint.

— *Le traitement curatif*. Localement, avant tout la thrombine par tamponnement compressif ayant pour support soit des éponges en fibrine ou en gélatine (spongel), soit les alginates. On asso-

ciera à la thrombine des accélérateurs de la coagulation et des vaso-constricteurs, en particulier : l'adrénochrome ou le stryphnon, ou par voie intra-veineuse, des extraits de lobe post-hypophysaire.

En cas d'hémorragies importantes, on pourra prescrire du sulfate de protamine. La transfusion sanguine sera réservée pour combattre l'anémie et permettre d'attendre l'hémostase.

Voici, à titre d'exemple, le traitement schématique prescrit par J.-P. SOULIER pour deux hémorragies fréquentes de la Maladie de Willebrand.

Pour les épistaxis :

Localement : spongel + thrombase.

Généralement (si hémorragie très importante) : 50 mg (intra-musculaire) de sulfate de protamine vitrum, répétés au besoin 6 heures après.

Si échec : transfusion : 250 cc.

Pour les ménorragies :

a) prendre une glossette matin et soir, de glos-sostérandryl à partir du 7^e jour après le début des règles jusqu'aux règles suivantes.

b) au moment des règles :

10 comprimés de Rutascol (vitamine P) et xxv gouttes matin et soir de gynergène.

c) si les règles se prolongent : 50 mg de sulfate de protamine (intra-musculaire).

Si échec : injection intraveineuse très lente de 5 unités de post-hypophyse Choay.

CONCLUSION

La maladie de Willebrand se présente comme une diathèse hémorragique à caractère héréditaire et familial (bien qu'en l'absence de celui-ci il soit possible d'en poser le diagnostic). Elle atteint dans la même proportion les sujets masculins et féminins, mais son mode de transmission reste encore obscur.

Cliniquement, les hémorragies peuvent apparaître au plus jeune âge et frapper toutes les muqueuses, tous les organes avec une intensité très variable, ce qui les caractérise c'est l'association très fréquente des hémorragies spontanées et provoquées avec une prédominance de ces dernières.

Les examens hématologiques de laboratoire nous fournissent le signe capital de la Maladie de Willebrand : l'allongement isolé du temps de saignement, alors que tous les autres tests de l'hémostase sont en général normaux, en particulier la numération des plaquettes sanguines, leur forme, leur taille, la rétraction du caillot, le temps de coagulation. La fragilité capillaire est associée dans 30 % des cas. Nous avons constaté sur certaines lames de frottis sanguins un défaut d'agglutination des plaquettes qui se présentent isolées. Enfin les tests de tolérance à l'héparine et de consommation de la prothrombine pouvant dans certains cas révéler une hypocoagulabilité posent un problème physiopathogénique.

S'agit-il d'un trouble purement vasculaire ou d'un trouble plaquettaire ou plasmatique associé ? Il semble que les deux modalités soient possibles.

Quoiqu'il en soit, la Maladie de Willebrand reste une entité nosologique dont le diagnostic clinique et surtout de laboratoire est simple ; basé sur l'allongement isolé du temps de saignement, il permet le plus souvent d'éliminer facilement les autres diathèses hémorragiques qui présentent toutes des tests de l'hémostase bien différents. Seules certaines formes associées (à la fragilité capillaire en particulier) peuvent présenter une difficulté de diagnostic différentiel.

Le pronostic est peu alarmant — à quelques exceptions près — et permet une activité sociale normale. Cependant, toute intervention chirurgicale, si anodine soit-elle, peut provoquer des hémorragies cataclysmiques, aussi devra-t-on préparer les malades en vue d'un acte opératoire s'il est devenu inévitable pour prévenir ces hémorragies incoercibles.

La thérapeutique, assez décevante, est purement prophylactique et symptomatologique. La prophylaxie est celle commune à tous les syndromes hémorragiques : éviter tous les traumatismes, les interventions chirurgicales intempestives ; on prescrira soit de l'adrénochrome, 100 à 500γ (adrénoxyl) en injections intra-musculaires 1 heure avant l'opération, soit de l'acide oxalique, le dernier en date des hémostatiques, à la dose de 20 à 40 mg. par jour en injections intraveineuses. L'acide ascorbique à la dose de 50 mg. par jour en injections intraveineuses constitue un traitement d'appoint, quant à la vitamine P, elle sera prescrite surtout dans les formes associées à une fragilité capillaire à la dose de 0,50 gr. par jour. Le traitement curatif sera surtout local avec l'emploi de thrombine en

tamponnement compressif ayant pour support des éponges de gélatine ou des alginates.

On aura recours aux extraits post-hypophysaires en injections intraveineuses très lentes (5 unités) dans les hémorragies utérines cataclysmiques. On pourra aussi prescrire du sulfate de protamine par voie intra-musculaire à la dose de 50 mg. que l'on répètera au besoin six heures après dans les grandes hémorragies.

La petite transfusion sanguine (150 cc. au maximum) préconisée en vue de « préparer » le malade à une intervention chirurgicale, servira surtout à combattre l'anémie et permettre, dans les cas graves, d'attendre l'hémostase.

Vu : *Le Doyen,*
LÉON BINET.

Vu : *Le Président de Thèse,*
P. CHEVALLIER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Université de Paris
J. SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

- BALDINI et BERTOLANI. — Diastési Emorragiaca familiare atipica. *Minerva Médica*, avril 1950.
- BERNARD (J.) et SOULIER (J.-P.). — Sur une nouvelle variété de dystrophie thrombocytaire hémorragique congénitale. *Semaine des Hôpitaux*, 28 décembre 1948.
- DUCACH (G.). — Pseudohémofilia. Présentation à la « Sociedad Medica » de Santiago, 1947.
- DRUKKER (W.). — Over Constitutionelle trombopathie (Ziekte van von Willebrand), *Nederlandsch Tijdschrift voor geneeskunde*, 13 décembre 1941, 58-85.
- ESTREN (S.), MEDAL (L.-S.), DAMESCHEK (W.). — Pseudo hémophilia. *Blood*, novembre 1946, 1.
- ETCHEVERRI et FRANCE. — Pseudohémophilia. *Sangre*, 1, 1948.
- FARBER (J.-E.). — A Familial hemorrhagic condition simulating hémophilia and purpura hemorrhagica. *Am. Journ. Med. Sc.*, 1934.
- FOWLER (W.), HEREDITARY. — Pseudohémophilia. *Am. Journ. Med. Sc.*, 1937.
- JURGENS. — Ulteriori ricerche Sulla Trombopatia costituzionale. *Il Progresso Médico*, 15 juin 1950, 6, 381.
- JURGENS et NAUMANN. — Klinische und experimentelle untersuchungen über funktionen der

- Blutplattchen. Deutsches Arch. Für Klin Med., 1931.
- LELONG et SOULIER. — Sur une maladie hémorragique constitutionnelle caractérisée par l'allongement isolé du temps de saignement. Revue Hémato., 1945.
- LEVY. — Non hémophilie héréditaire hémorragie diesthésis. Ann. of in Med., 1947.
- PAVLOSKY. — Sindroma hémorragico por diffusion vascular congénita. Pseudo hémophilia. Ref. Assoc. Med. Argent., 1946.
- PERKINS. — Pseudo hémophilia. Blood, 1 nov. 1946.
- QUATTRIN. — Clinica Della Trombopatia. Il Progresso Médico, 15 juin 1950, 6.
- REVOL (L.), FAVRE GILLI et Ch. OLLAGNIER. — La Maladie de Willebrand. Revue d'Hémato., 1, 1950.
- REVOL. — Etude critique des divers syndromes hémogéniques. Le sang, 1944.
- SOULIER (J.-P.). — Coagulation de la prothrombine pendant la coagulation du sang veineux et du sang capillaire. Nouvelle méthode d'investigation des syndromes hémorragiques. Rev. Hémato., 3, 1948.
- SOULIER (J.-P.) et Ag. LE BOLLOCH. — Le test de tolérance à l'héparine « in vitro ». Rev. d'Hémato., 5, 1950.
- TZANCK et J.-P. SOULIER. — Les syndromes hémorragiques (Hématologie du praticien), 1949.
- WILLEBRAND (VON). — Héréditaire Pseudohémofili. Finske Iäk Sällak Naudl, 1926.
- Acta Chirurgica Belgica, 10 juin 1950 (Suppl. Congrès association belge de chirurgie).

